

510,173

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



04 OCT 2004

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084351 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A23L 1/30**, (74) Anwälte: **DEY, Michael** usw.; Weickmann & Weickmann, A61K 31/195 Postfach 860 820, 81635 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/03501** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 3. April 2003 (03.04.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 15 007.9 5. April 2002 (05.04.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **DEGUSSA BIOACTIVES GMBH** [DE/DE]; Lise-Meitner-Str. 34, 85354 Freising (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JÄGER, Ralf** [DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85354 Freising (DE). **PURPURA, Martin** [DE/DE]; Büchelstrasse 12, 53227 Bonn (DE). **BÖKENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Am Bellingholz 18, 59368 Werne (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** USE OF CREATINE PYRUVATE FOR INCREASING STAMINA DURING HIGHLY INTENSIVE INTERMITTENT PHYSICAL EXERTION

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON KREATINPYRUVAT ZUR STEIGERUNG DER AUSDAUER BEI HOCHINTENSIVEN KÖRPERLICHEN INTERVALLBELASTUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of creatine pyruvate for increasing stamina during highly intensive intermittent physical exertion. Said use is to be applied in particular during short-term intensive muscular exertion and/or muscular exertion of short-duration and/or that is repeated in short intervals, preferably during sprinting and sporting performances in running disciplines and during exercises using sports equipment provided with rollers, wheels or sliding surfaces, in addition to during raising, pulling and/or lifting movements of the extremities and the neck. The invention relates in particular to variants, in which muscular exertion is maintained for between 0.1 seconds and 5 minutes and/or during which the muscular exertion is carried out with a frequency of between 0.1 and 600 minutes. In the latter variant, the muscular exertion can increase with each interval. The creatine pyruvate is administered in the required application in daily doses of between 500 mg and 30 g and in particular over a period of between 1 day and 12 weeks in powder, lozenge, capsule or coated tablet form, in liquids and also as a food supplement or functional food.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung hat die Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen zum Gegenstand. Dabei ist diese Verwendung insbesondere bei kurzfristigen und/oder kurzzeitigen und/oder sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholenden, intensiven Muskelbelastungen, vorzugsweise bei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich und bei Übungen an mit Rollen, Rädern oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten sowie Hebe-, Zug- und/oder Stembewegungen der Extremitäten und des Halses vorgesehen. Berücksichtigt werden insbesondere Verwendungsvarianten, bei denen die Muskelbelastung 0,1 Sekunden bis 5 Minuten anhält und/oder bei denen die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet. Dabei können sich die Muskelbelastungen von Intervall zu Intervall steigern. Das Kreatinpyruvat wird bei der beanspruchten Verwendung in Tagesdosen zwischen 500 mg und 30 g verabreicht und insbesondere über einen Zeitraum von 1 Tag bis 12 Wochen in Pulver-, Tabletten-, Kapsel- oder Drageeform, in Flüssigkeiten sowie als Nahrungsergänzungsmittel oder Functional Food.



WO 03/084351 A1

Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen

5

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Kraftausdauer.

10 Salze der Brenztraubensäure, die als Pyruvate bezeichnet werden, besitzen wertvolle physiologische und therapeutische Eigenschaften für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten, wie z.B. Fettsucht und Übergewicht, bei der Verhinderung der Bildung von freien Radikalen, insbesondere aber auch zur Ausdauersteigerung.

15

Entsprechend dem Stand der Technik sind Alkali- und Erdalkalipyruvate bekannt, wobei allerdings Natrium- und Kaliumpyruvat aufgrund ihres Gehaltes an Natrium- bzw. Kaliumionen für therapeutische Anwendungen und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze nicht geeignet sind. Magnesium- und Calciumpyruvat sind zwar physiologisch unbedenklich, allerdings weisen diese Salze den entsprechenden Nachteil auf, dass sie nicht ausreichend lagerstabil sind, da Magnesium- und Calciumionen die Zersetzung von Brenztraubensäure und Pyruvationen stark beschleunigen. In diesem Zusammenhang weist einzig das Calciumpyruvat-Monohydrat, wie in US 5,962,734 und US 6,342,631 beschrieben, hinsichtlich der Lagerstabilität deutliche Vorteile auf.

20

Wie bereits beschrieben, ist die Verwendung von Pyruvaten zur Steigerung der Ausdauer hinlänglich bekannt. So beschreibt US 6,221,836 die Verwendung von Pyruvaten in Verbindung mit einem anabolischen Protein zur Steigerung der lean-body-mass oder des Muskelgewebes. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass Pyruvate auch die Ausdauer bei athletischen

25

30

Übungen erhöht. Den Pyruvaten werden dabei auch Pyruvyl-Kreatin-Addukte zugerechnet.

Eine Zusammensetzung bestehend aus Calcium- und Kaliumpyruvat, die zur enteralen Verabreichung geeignet ist, beschreibt US 6,008,252. Diese Zusammensetzung, die zur Steigerung der Muskelmasse bei Säugetieren eingesetzt wird, kann zusätzlich Pyruvyl-Kreatin-Addukte enthalten. Diese Zunahme der Muskelmasse wird durch tägliche Übungen erreicht, die unter anaeroben Bedingungen über eine Dauer von mindestens 20 Minuten durchgeführt werden. Bevorzugt wird allerdings eine Übungsdauer von jeweils mehr als 30 bzw. mehr als 45 Minuten. Beispiele für Übungen unter anaeroben Bedingungen sind Trainingseinheiten auf der Kraftbank, Kniebeugen und Liegestütze.

Aus der europäischen Patentschrift EP 894 083 sind Kreatinpyruvate der Formel $(\text{Kreatin})_x(\text{Pyruvat})_y(\text{H}_2\text{O})_n$ bekannt, wobei $x = 1$ bis 100 und $y = 1$ bis 10 und $n = 0$ bis 10 bedeuten. In den kristallwasserhaltigen Kreatinpyruvaten kann das Pyruvatanion auch in der 2,2-Dihydroxy-Form vorliegen. Diese Kreatinpyruvate besitzen eine gute Lagerstabilität und enthalten das physiologisch unbedenkliche Kreatinkation. Kreatin ist als Energiequelle des Muskels nicht nur eine körpereigene Substanz und ein wertvolles Nahrungsergänzungsmittel, sondern es besitzt auch wertvolle therapeutische Eigenschaften. In einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, dass die Einnahme von Kreatin bei körperlichem Training zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann. Diese Steigerung der Muskelleistung durch Kreatin zeigt sich allerdings nur bei meist kurz andauernden körperlichen Anstrengungen; positive Kreatineffekte im Sinne einer anhaltenden Steigerung der Kraftausdauer sind nicht beschrieben.

Insbesondere bei Sportarten oder Bewegungsabläufen, die unter hochintensiven Intervallbelastungen von Körper- oder Muskelpartien

ablaufen, machen sich Steigerungen der Muskelmasse und der Ausdauer positiv bemerkbar. Von den bisherigen Einsatzgebieten der bekannten Pyruvate werden allerdings ausschließlich Verbesserungen der Ausdauer bei Belastungen, die über längere Zeiträume stattfinden, sowie eine
5 Steigerung der Langzeitausdauer berichtet. Von einer Steigerung der Ausdauer durch Pyruvate bei kurzfristig abzurufenden Muskeltätigkeiten oder kurzzeitig auftretenden Muskelbelastungen ist bislang nichts bekannt. Eine solche Steigerung der Ausdauer bei kurzzeitigen Belastungen durch Pyruvate war auch nicht ohne Weiteres zu erwarten, da derartige
10 Belastungsspitzen zum Teil anderen physiologischen Mechanismen als Langzeitbelastungen unterliegen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war deshalb ein neues Verfahren zur Steigerung der Ausdauer bei kurzzeitig auftretenden Belastungen
15 bereitzustellen.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei körperlichen Intervallbelastungen, insbesondere bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen.

20 Im Nachfolgenden werden unter "Kreatinpyruvat" sämtliche Verbindungen verstanden, die das Kreatinkation und das Pyruvatanion bzw. das 2,2-Dihydroxy-Propionatanion im Molverhältnis 1:1 oder annähernd im Molverhältnis 1:1 enthalten, aber auch Mischungen dieses Salzes mit
25 Kreatin oder Brenztraubensäure. Diese Mischungen können Kreatin oder Brenztraubensäure und "Kreatinpyruvat" beispielsweise in einem Molverhältnis von bis zu 100:1, vorzugsweise bis zu 20:1, enthalten.

Überraschend hat sich gezeigt, dass es unter der Gabe von Kreatinpyruvat
30 zu einer signifikanten Verringerung der Muskelermüdung bei den hochintensiven Intervallbelastungen kommt, was eindeutig von den bislang bekannten kraftsteigernden Wirkungen abweicht. Festgestellt werden

konnte des Weiteren, dass es bei Verabreichung von Kreatinpyruvat zu keinen negativen Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion sowie die Fettstoffwechselparameter kommt. Zudem konnte trotz einer nachgewiesenen Einlagerung von Wasser in das Muskelgewebe keine
5 Veränderung des Körperfettgehaltes festgestellt werden, wie es beispielsweise vom Stand der Technik von anderen Pyruvaten berichtet wird. Auch hat sich herausgestellt, dass die sonst von hochintensiven Intervallbelastungen bekannten Übersäuerungen des Muskelgewebes nicht oder in nur sehr geringem Ausmaß auftreten. Insgesamt waren diese
10 Vorteile nicht zu erwarten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von Kreatinpyruvat im Zusammenhang mit körperlichen Intervallbelastungen. Diesbezüglich berücksichtigt die Erfindung insbesondere intensive
15 Muskelbelastungen, die kurzfristig und/oder kurzzeitig auftreten und/oder solche, die sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholen. Besonders bevorzugt sind dabei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich, Übungen, die an mit Rollen, Rädern und/oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten durchgeführt werden sowie Hebe-, Zug- und/oder Stembewegungen der
20 Extremitäten und des Halses. Dabei kommen vor allem Aufbau- und Demonstrationsmaßnahmen des Körpermuskelapparates in Frage, wie sie vor allem beim Bodybuilding und beim Gewichtheben stattfinden. Des Weiteren finden Ballsportarten, wie Basketball, Volleyball, Fußball, American Football, Baseball, Hockey und Handball Berücksichtigung. Die
25 hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen können aber auch bei Schlagsportarten, wie (Tisch-)Tennis, Badminton, Squash, Eishockey und Lacross, auftreten, im Rudersport (u.a. auch Kajak- und Kanusport), bei Kampfsportarten, wie Ringen, Karate, Judo, Tae-Bo, Kickboxen und Boxen, beim Radfahren, bei Kufensportarten, wie Rodeln, Skeleton und dem
30 Bobsport, im Fecht-, Schwimm- und Skisport (hier insbesondere Buckelpistenfahren und Freestyle) sowie beim Bogenschießen, bei Aerobic

und allen damit verwandten und davon abgeleiteten Übungsmaßnahmen sowie bei Schnellbewegungen.

Im Zentrum der beanspruchten Verwendung stehen somit alle Aktivitäten,
5 die kurzfristig eine intensive bis maximale Beanspruchung bestimmter Muskeln oder Muskelgruppen bewirken.

Dabei ist die erfindungsgemäße Verwendung insbesondere bei Muskelbelastungen vorteilhaft, die jeweils 0,1 bis 5 Minuten anhalten.

10 Die Verwendung von Kreatinpyruvat wirkt sich ebenfalls besonders positiv im Sinne der vorliegenden Erfindung aus, wenn die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet und bevorzugt mit einer Minutenfrequenz von 3 bis 120. Dabei kann sich die Frequenzobergrenze
15 dem typischen Tremorverhalten der Muskeln annähern.

Als weitere Variante berücksichtigt die vorliegende Erfindung Muskelbelastungen, die sich nach Intervallen von 1 Sekunde bis 5 Minuten wiederholen. Dabei können die Intervalle von identischer oder jeweils
20 unterschiedlicher Länge sein, wobei Intervalle mit identischer Länge besonders bevorzugt sind.

Bevorzugte Variante ist auch die Verwendung von Kreatinpyruvat bei sich wiederholenden Muskelbelastungen, deren Dauer gleich lang ist.

25 Die vorliegende Erfindung berücksichtigt damit ein breites Spektrum von hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen, wie sie insbesondere bei Bewegungssportarten, vor allem aber im (Hoch-)Leistungssport auftreten.

30 In diesem Zusammenhang kann die erfindungsgemäße Verwendung von Kreatinpyruvat als besonders vorteilhaft angesehen werden, wenn sie bei Muskelbelastungen vorgenommen wird, die sich von Belastungsintervall zu

Belastungsintervall steigern, wobei sich die Belastungen bis zum Maximum steigern können. Das Erreichen der Leistungsgrenze des Muskelgewebes ist in den meisten Fällen jedoch nur als Ausnahme anzusehen. Üblicherweise werden bei hochintensiven Intervallbelastungen höchstens 80 bis 90 % des absoluten Leistungsmaximums erreicht.

Um sämtliche Erscheinungen der beschriebenen körperlichen Intervallbelastungen abzudecken, umfasst die vorliegende Erfindung die Verwendung von Kreatinpyruvat in Tagesdosen, die zwischen 500 mg und 30,0 g liegen. Dabei sind insbesondere Tagesdosen zu empfehlen, die zwischen 800 mg und 15,0 g und insbesondere zwischen 1,5 und 5,0 g liegen.

Die Verabreichung von Kreatinpyruvat erfolgt erfindungsgemäß vorzugsweise über einen Zeitraum von mindestens einem Tag und bis zu 12 Wochen, wobei allerdings in der Regel in Abhängigkeit vom Trainingsgrundzustand der jeweils beanspruchten Muskelpartien und inklusive der sogenannten "Ladephase" von meist einer Woche 4 bis 6 Wochen ausreichend sind. Dabei kann natürlich die Einnahmedauer auch über die empfohlenen 12 Wochen hinausgehen und ohne negative gesundheitliche Auswirkungen beliebig lange anhalten. Die beschriebenen Effekte im Sinn einer signifikanten Steigerung der Kraftausdauer sind durch die Einnahme von Kreatinpyruvat allerdings auch ohne die von anderen Verbindungen bekannte Ladephase, also auch ohne ein "Anfluten", möglich, was im Übrigen im Gegensatz zum prominenten Kreatin-Monohydrat mit Kreatinpyruvat bereits in geringer Dosierung gelingt.

Schließlich kann das Kreatinpyruvat im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch gemeinsam mit anderen physiologisch wirksamen und insbesondere exogenen Verbindungen verabreicht werden, wobei Verbindungen, wie Koffein, Kreatin-Monohydrat oder von Kreatinpyruvat verschiedene Kreatinsalze und -derivate, Eiweiß, Aminosäuren wie Arginin, L-Glutamin

- 7 -

und Carnitin und deren Derivate, Fette, wie Linolensäure und konjugierte Linolsäure, und Phospholipide, wie Phosphatidylcholin und -serin, Kohlenhydrate, wie Diacylglycerin, Glycerin und Ribose, Vitamine, Mineral- und Süßstoffe, von Kreatinpyruvat verschiedene Pyruvatderivate
5 (anorganische und organische Pyruvate und deren Derivate), Ketosäuren, wie β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB), Puffer-Verbindungen, wie z.B. Natriumhydrogencarbonat und deren beliebige Mischungen, besonders bevorzugt sind.

10 Das Kreatinpyruvat kann in Pulver-, Tabletten-, Kapsel- oder Drageeform, aber auch in Flüssigkeiten, als Nahrungsmittelzusatz und/oder Nahrungsergänzungsmittel und/oder als sogenanntes Functional Food (Funktionsnahrungsmittel) oder in anderen Darreichungsformen eingesetzt werden.

15 Mit der erfindungsgemäßen Verwendung von Kreatinpyruvat liegt nun eine neue Möglichkeit zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen (also der Kraftausdauer) vor, die vor allem ohne negative Auswirkungen auf wichtige Körper- und
20 Metabolismusfunktionen stattfindet, die Übersäuerungserscheinungen, wie beispielsweise Muskelkater, verringert oder gänzlich verhindert und die zu keinen negativen Veränderungen der Körperfettmasse führt.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die Vorteile dieser neuen
25 Verwendung von Kreatinpyruvat.

Beispiele

30 In einer Doppelblindstudie wurden Kreatinpyruvat (A) und Placebo (B) getestet. Die männlichen Versuchspersonen ($n = 32$; Alter: 18 bis 32) wurden dabei mit je $n = 16$ so auf die Gruppen verteilt, dass die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht in den Gruppen im

Mittel gleich war und die betriebenen Sportarten möglichst gleich verteilt waren. Das führte dazu, dass die mittlere Kraft in den Intervallversuchen nicht gleich war. An die Probanden der Gruppe A wurden über einen Zeitraum von 28 Tagen pro Tag 5,0 g Kreatinpyruvat verabreicht. Der Eingangstest (ET) wurde am 1. Tag durchgeführt und der Ausgangstest (AT) am 29. Tag.

Ablauf des typischen Versuchstages:

Morgens zwischen 8 und 11 Uhr Nüchternblutabnahme, Aufnahme anthropometrischer Daten; standardisiertes Frühstück; anschließend Intervalltest mit der Unterarmmuskulatur.

Anthropometrische Daten (Tab. 1):

Das Körpergewicht erhöhte sich signifikant bei den Angehörigen der Gruppe A. Der Körperfettgehalt (nach 2 unterschiedlichen Methoden: Hautfaltendicke, wie auch BIA) blieb in den Gruppen A und B gleich. Da das Gewicht zunahm und die Fettmasse gleich blieb, konnte auf eine Zunahme der Wassermenge im Körper geschlossen werden. Bei einseitiger Fragestellung waren die Zunahmen im Körper- H_2O signifikant (A: $p < 0.05$). Der Umfang an der dicksten Stelle des Unterarms nahm in der Gruppe A zu ($p < 0,005$). Dasselbe galt für den Umfang an den Epicondylen ($p < 0,005$).

Nüchternwerte (Tab. 2):

Die Zahl der Erythrozyten nahm in der Gruppe A signifikant ab ($p < 0.02$). Dagegen waren HB und Hkt nicht unterschiedlich. In der Gruppe B zeigte sich kein Unterschied. Hinsichtlich der Leukozyten-Zahl ergab sich in keiner Gruppe ein Unterschied.

Signifikant änderten sich weiterhin in Gruppe A nur die Kreatinin- ($p < 0,001$) und Harnstoff-Gehalte ($p < 0,01$).

Der Anstieg von Kreatinin und die gleichzeitige Abnahme der Harnstoffkonzentration in jeweils signifikantem Ausmaß sind als Indiz für einen verringerten Purinumsatz zu werten. Dies zeigte sich auch in einer geringeren Harnsäurekonzentration. Unter diesen Bedingungen ist ein t-Test für eine einseitige Fragestellung erlaubt: Dieser ergab für die Harnsäurekonzentration in Gruppe A einen signifikanten Abfall ($p < 0,05$).

Die Cholinesterase stieg in der Placebogruppe B signifikant an ($p < 0,05$). Knapp über der Signifikanzgrenze lag die Reduktion des LDL-Cholesterins in der Gruppe A ($p > 0,07$).

Bewertung:

Hb und Hkt waren in den Gruppen A und B nicht verändert. Die Gabe von Kreatinpyruvat hat somit keinen Einfluss auf den Fettstoffwechsel in Ruhe. Kreatinpyruvat vermag den ATP-Abbau während des Tages zu reduzieren, was zu höheren intramuskulären ATP-Konzentrationen führen kann.

Intervalltest mit der Unterarmmuskulatur (Erfindungsbeispiel):

Methodik:

Der Arm der sitzenden Versuchspersonen wird auf Schulterhöhe seitlich (waagrecht) ausgestreckt positioniert. Die Hand liegt auf einer Federhantel (Hubweg: 3 cm) auf. Der Arm wird am Ellenbogen unterstützt. Die Versuchspersonen müssen hochintensive Intervallarbeit verrichten, wozu sie die Federhantel mit maximal möglicher Frequenz zusammendrücken. Das Gewicht im Korb ist 80 % des in einem Vortest erreichten Maximalgewichts, bei dem die Belastung beginnend mit 7,5 kg alle drei Minuten um 2,5 kg erhöht wurde. Die Kontraktionsfrequenz ist 24/min. Das Maximalgewicht ist erreicht, wenn die 3 cm Hubweg nicht mehr überwunden werden. Blut wird cubitalvenös am arbeitenden Arm abgenommen. Die Hautdurchblutung wird durch Kühlung reduziert. Blut

- 10 -

wurde jeweils vor und nach dem 1., 2., 6., 9. und 10. Intervall abgenommen.

Auswertung der mechanischen Größen:

5 Über einen induktiven Wegaufnehmer an der Federhantel wurde die Hubhöhe des Gewichtskorbs gemessen. Aus dem Signal können 4 Messdaten gewonnen werden.

1. Kontraktionsgeschwindigkeit

10 2. Hubhöhe

3. Dauer der Gesamtkontraktion

4. Integral der Hubhöhe über die Zeit

Aus diesen Daten und der Gewichtskraft des Korbs werden die Kraft, die
15 Leistung und die Arbeit errechnet. Bei der Kraft handelt es sich um die mittlere Kraft während der Verkürzungsphase, nicht um die punktuell zu messende Maximalkraft. Es ist nur die Kraft dargestellt, die zusätzlich zu der zur Überwindung der Erdanziehungskraft nötigen Kraft entwickelt wurde. Außerdem wurden die Erschlaffungsgeschwindigkeit und die
20 Kontraktionsfrequenz bestimmt. Die Auswertung wurde mit der 4. Kontraktion begonnen. Danach wurde über 12 Sekunden jede Kontraktion ausgewertet. Die mechanischen Größen wurden im 1., 2., 6. und 9. Intervall bestimmt.

25 Kreatinpyruvat führte zu folgenden signifikanten Veränderungen (Varianzanalyse):

Die Kontraktionsfrequenz ($p < 0,01$), Kraft ($p < 0,01$), Leistung berechnet
aus der Verkürzungsgeschwindigkeit ($p < 0,005$) war in allen Intervallen
30 erhöht. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit war tendenziell erhöht.

In der Placebogruppe zeigten sich zwar sehr leichte Verbesserungen, die aber nicht signifikant waren.

Bewertung:

5 Kreatinpyruvat bewirkt einen signifikanten Leistungszuwachs, der sich nicht nur bei kurzer Belastung zeigt, sondern der auch bei den letzten Intervallen noch vorhanden ist. Kreatinpyruvat reduziert folglich die Ermüdung und erhöht die Ausdauer bei hochintensiven Belastungen. Die Erhöhung der Frequenz kann zum Teil mit der Erhöhung der Erschlaffungsgeschwindigkeit korreliert werden.

Blutuntersuchungen:

Bei den Parametern, die nicht zum Säuren-Basen-Status gehören, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Eingangstest und Ausgangstest der Gruppen A und B.

Vergleicht man die Maximalwerte während der Belastung (t-Test für paarige Stichproben), ergibt sich nach Gabe von Kreatinpyruvat ein signifikant niedrigerer Anstieg ($p < 0.002$) während der Belastung. Bei B waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Säuren-Basen-Status:

Zwischen den Eingangs- und Ausgangstests ergaben sich in den Gruppen A und B keine signifikanten Unterschiede in den Absolutwerten von pH, PCO₂, Lactat und BE. Auch die Differenzen gegen die Blutprobe vor der Belastung unterschieden sich nicht signifikant nach den unterschiedlichen Präparat-Gaben. Tendenziell wird die Veränderung des PCO₂ während der Arbeitsphase in Gruppe A größer. Bei Poolung aller PCO₂ Differenzen zwischen den Messungen vor und nach den Intervallen 2, 6, 9 und 10, ergab sich in Gruppe A eine signifikant ($p < 0.05$) größere Differenz.

Die HBO_2 war am Ende der Intervallpausen bei Gruppe A signifikant niedriger.

Bewertung:

- 5 Die reduzierte NH_3 -Konzentration weist auf eine Stabilisierung der ATP-Konzentration bei Belastung nach Kreatinpyruvat-Gabe hin, die tendenziell niedrigere HBO_2 auf einen erhöhten oxidativen Stoffwechsel. Die niedrigen HBO_2 -Werte am Ende der Pausen können zum einen als Folge des größeren Energieumsatzes während des Intervalls gewertet werden;
10 zum anderen können sie auch eine schnellere Erholung in der Pause und deshalb eine höhere Leistungsfähigkeit indizieren. Die größeren Veränderungen des PCO_2 während der 15sekündigen Arbeit können auf einen erhöhten oxidativen Stoffwechsel zurück zu führen sein und sie können auf einer erhöhten intrazellulären Pufferung gegen Protonen durch
15 Kreatinphosphatabbau beruhen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

- Kreatinpyruvat wirkt eindeutig leistungsverbessernd. Bei hochintensiven Belastungen wirkt es zusätzlich ausdauerverbessernd. Überraschend ist die
20 Veränderung der Erschlaffungsgeschwindigkeit nach Gabe von Kreatinpyruvat. Da sich nur wenige der gemessenen Größen im Blut signifikant änderten, ist davon auszugehen, dass sich mehrere kleine Veränderungen ergänzen und so die Leistungsverbesserung bedingen. Als beteiligte Faktoren sind ein verringerter ATP-Abbau während der intensiven
25 Belastung, eine Verbesserung der intrazellulären Pufferung gegen Protonen und eine Verbesserung des oxidativen Stoffwechsels zu sehen.

- 13 -

Tabelle 1

Gruppe	Messgröße	ET ¹⁾ MW	- SD	AT ²⁾ MW	- SD	n	Signifikanz t-test
A	Körpergewicht [kg]	81,70	10,90	83,20	10,70	16	p<0,001
	BIA-Fettmessung [kg]	16,69	4,45	16,63	4,64	16	n.s.
	BIA-Wassermessung [kg]	46,64	3,99	47,39	3,62	16	n.s.
	Körperfett (Hautfalte) [%]	11,33	2,17	11,59	1,37	8	n.s.
	Umfang unterer Ellenbogen [cm]	28,94	2,09	29,62	2,21	14	p<0,004
	Umfang dickste Stelle des Arms [cm]	29,01	2,17	29,67	2,21	14	p<0,006
B	Körpergewicht [kg]	77,60	7,28	77,70	7,31	17	
	BIA-Fettmessung [kg]	15,54	5,37	14,81	4,38	14	n.s.
	BIA-Wassermessung [kg]	45,14	2,00	45,61	3,53	14	n.s.
	Körperfett (Hautfalte) [%]	10,09	2,36	10,11	2,14	10	n.s.
	Umfang unterer Ellenbogen [cm]	28,27	1,20	28,49	1,12	15	n.s.
	Umfang dickste Stelle des Arms [cm]	28,32	1,21	28,58	1,15	15	n.s.

1) Eingangstest

2) Ausgangstest

- 14 -

Tabelle 2

Gruppe	Messgröße	ET ¹⁾ MW	- SD	AT ²⁾ MW	- SD	n	Signifikanz t-test
A	PT	5,40	0,95	6,20	1,17	15	p<0,013
	Harnstoff	34,07	4,36	30,00	4,97	15	p<0,008
	Harnsäure	5,64	0,88	5,29	0,77	15	n.s.
	Kreatinin	1,07	0,06	1,19	0,08	15	p<0,000
	Leukozythen	8980,00	2454,17	9386,67	2363,58	15	n.s.
	Erythrozythen	5,30	0,40	4,96	0,46	15	p<0,010
	Hb	15,56	0,73	15,40	0,72	16	
B	Hkt	45,50	2,14	45,13	2,71	16	
	PT	7,06	3,73	9,06	6,65	17	n.s.
	Harnstoff	32,76	9,17	31,71	10,16	17	n.s.
	Harnsäure	4,98	1,09	5,03	0,96	17	n.s.
	Kreatinin	1,05	0,10	1,06	0,10	17	n.s.
	Leukozythen	9435,71	1810,92	10107,14	2166,12	14	n.s.
	Erythrozythen	5,08	0,40	5,14	0,43	14	n.s.
	Hb	14,74	0,92	14,76	0,83	17	
	Hkt	43,27	3,46	42,42	1,94	17	

1) Eingangstest

2) Ausgangstest

Ansprüche

- 5 1. Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei körperlichen Intervallbelastungen.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1 bei kurzfristigen und/oder kurzzeitigen und/oder sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholenden, intensiven Muskelbelastungen, vorzugsweise bei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich und bei Übungen an mit Rollen, Rädern oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten sowie Hebe-, Zug- und/oder Stemmbewegungen der Extremitäten und des Halses, ganz besonders bevorzugt bei Aufbau- und Demonstrationsmaßnahmen des Körpermuskelapparates, bei 15 Ballsportarten, bei Schlagsportarten, im Rudersport, bei Kampfsportarten, beim Radfahren, bei Kufensportarten, im Fecht-, Schwimm- und Skisport, beim Bogenschießen, beim Aerobic sowie bei Schnellbewegungen.
- 20 3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet,** dass die Belastung 0,1 Sekunden bis 5 Minuten anhält.
- 25 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** dass die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet, besonders bevorzugt mit einer Minutenfrequenz von 3 bis 120.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass sich die Muskelbelastung nach Intervallen von 1 Sekunde bis 5
Minuten wiederholt, besonders bevorzugt nach identischen
Intervallen.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Dauer der sich wiederholenden Muskelbelastungen gleich
lang ist.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass sich die Muskelbelastung von Belastungsintervall zu
Belastungsintervall steigert, besonders bevorzugt zum Maximum.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass Kreatinpyruvat in Tagesdosen von 500 mg bis 30,0 g
verabreicht wird.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass Kreatinpyruvat über einen Zeitraum von 1 Tag bis 12 Wochen
verabreicht wird, besonders bevorzugt täglich.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass Kreatinpyruvat gemeinsam mit anderen physiologisch
wirksamen und insbesondere exogenen Verbindungen eingesetzt
wird, besonders bevorzugt mit Koffein, Kreatin-Monohydrat oder von
Kreatinpyruvat verschiedenen Kreatinderivaten, Eiweiß, Aminosäuren

und deren Derivaten, Fetten und Phospholipiden, Kohlenhydraten, Vitaminen, Mineral- und Süßstoffen, von Kreatinpyruvat verschiedenen Pyruvatderivaten, Ketosäuren, Puffer-Verbindungen und deren Mischungen.

5

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Pulver-, Tabletten-, Kapsel- oder Drageeform, in Flüssigkeiten, als Nahrungsmittelzusatz und/oder Nahrungsergänzungsmittel und/oder Functional Food.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23L1/30 A61K31/195		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A23L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STONE M H ET AL: "Effects of in-season (5 weeks) creatine and pyruvate supplementation on anaerobic performance and body composition in American football players." INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORT NUTRITION. UNITED STATES JUN 1999, vol. 9, no. 2, June 1999 (1999-06), pages 146-165, XP009013249 ISSN: 1050-1606 the whole document	1-11
X	US 6 008 252 A (BEALE PAXTON K) 28 December 1999 (1999-12-28) cited in the application column 8, line 64 -column 9, line 12; claims; example IV	1-11
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>* & * document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 July 2003	23/07/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Vernier, F</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03501

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 886 040 A (FANG SEN-MAW) 23 March 1999 (1999-03-23) claims; examples -----	1-11
A	US 6 166 249 A (PISCHEL IVO ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 3, line 6 - line 24; claims -----	1-11
X	ANONYMOUS: "Creatine Pyruvate 500 grams" INTERNET CITATION, 'Online! XP002246537 Retrieved from the Internet: <URL:http://shop.store.yahoo.com/vitanet/c reatpyr.html> 'retrieved on 2003-07-04! the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03501

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6008252	A	28-12-1999	US 5756469 A	26-05-1998
			US 5716926 A	10-02-1998
			BR 9710585 A	24-10-2000
			CA 2261781 A1	05-02-1998
			CZ 9900255 A3	16-06-1999
			EP 0914108 A1	12-05-1999
			US 5919767 A	06-07-1999
			WO 9804253 A1	05-02-1998
			BR 9710586 A	21-03-2000
			CA 2261708 A1	05-02-1998
			CZ 9900249 A3	16-06-1999
			EP 0914109 A1	12-05-1999
			WO 9804254 A1	05-02-1998
			US 6221836 B1	24-04-2001
			US 5889040 A	30-03-1999
US 5886040	A	23-03-1999	NONE	
US 6166249	A	26-12-2000	DE 19653225 A1	25-06-1998
			AT 186295 T	15-11-1999
			AU 727524 B2	14-12-2000
			AU 5857698 A	17-07-1998
			BG 63537 B1	30-04-2002
			BG 102932 A	30-09-1999
			BR 9711954 A	24-08-1999
			CA 2255665 C	14-05-2002
			CN 1224416 A , B	28-07-1999
			CZ 9803626 A3	17-03-1999
			DE 59700666 D1	09-12-1999
			DK 894083 T3	03-04-2000
			WO 9828263 A1	02-07-1998
			EP 0894083 A1	03-02-1999
			ES 2139465 T3	01-02-2000
			GR 3031754 T3	29-02-2000
			HK 1020718 A1	31-05-2002
			JP 11509560 T	24-08-1999
			JP 3090960 B2	25-09-2000
			NO 992603 A	31-05-1999
			NZ 332830 A	28-04-2000
			PL 330279 A1	10-05-1999
			RU 2179970 C2	27-02-2002
			SK 155698 A3	07-05-1999
			TR 9900470 T2	21-06-1999
			US 6172111 B1	09-01-2001
			ZA 9711085 A	19-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03501

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A23L1/30 A61K31/195

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A23L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	STONE M H ET AL: "Effects of in-season (5 weeks) creatine and pyruvate supplementation on anaerobic performance and body composition in American football players." INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORT NUTRITION. UNITED STATES JUN 1999, Bd. 9, Nr. 2, Juni 1999 (1999-06), Seiten 146-165, XP009013249 ISSN: 1050-1606 das ganze Dokument	1-11
X	US 6 008 252 A (BEALE PAXTON K) 28. Dezember 1999 (1999-12-28) in der Anmeldung erwähnt Spalte 8, Zeile 64 -Spalte 9, Zeile 12; Ansprüche; Beispiel IV --- -/-	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vernier, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 886 040 A (FANG SEN-MAW) 23. März 1999 (1999-03-23) Ansprüche; Beispiele ---	1-11
A	US 6 166 249 A (PISCHEL IVO ET AL) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) Spalte 3, Zeile 6 - Zeile 24; Ansprüche ---	1-11
X	ANONYMOUS: "Creatine Pyruvate 500 grams" INTERNET CITATION, 'Online! XP002246537 Gefunden im Internet: <URL:http://shop.store.yahoo.com/vitanet/c reatpyr.html> 'gefunden am 2003-07-04! das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03501

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6008252	A	28-12-1999	US	5756469 A	26-05-1998
			US	5716926 A	10-02-1998
			BR	9710585 A	24-10-2000
			CA	2261781 A1	05-02-1998
			CZ	9900255 A3	16-06-1999
			EP	0914108 A1	12-05-1999
			US	5919767 A	06-07-1999
			WO	9804253 A1	05-02-1998
			BR	9710586 A	21-03-2000
			CA	2261708 A1	05-02-1998
			CZ	9900249 A3	16-06-1999
			EP	0914109 A1	12-05-1999
			WO	9804254 A1	05-02-1998
			US	6221836 B1	24-04-2001
			US	5889040 A	30-03-1999
<hr/>					
US 5886040	A	23-03-1999	KEINE		
<hr/>					
US 6166249	A	26-12-2000	DE	19653225 A1	25-06-1998
			AT	186295 T	15-11-1999
			AU	727524 B2	14-12-2000
			AU	5857698 A	17-07-1998
			BG	63537 B1	30-04-2002
			BG	102932 A	30-09-1999
			BR	9711954 A	24-08-1999
			CA	2255665 C	14-05-2002
			CN	1224416 A , B	28-07-1999
			CZ	9803626 A3	17-03-1999
			DE	59700666 D1	09-12-1999
			DK	894083 T3	03-04-2000
			WO	9828263 A1	02-07-1998
			EP	0894083 A1	03-02-1999
			ES	2139465 T3	01-02-2000
			GR	3031754 T3	29-02-2000
			HK	1020718 A1	31-05-2002
			JP	11509560 T	24-08-1999
			JP	3090960 B2	25-09-2000
			NO	992603 A	31-05-1999
			NZ	332830 A	28-04-2000
			PL	330279 A1	10-05-1999
			RU	2179970 C2	27-02-2002
			SK	155698 A3	07-05-1999
			TR	9900470 T2	21-06-1999
			US	6172111 B1	09-01-2001
			ZA	9711085 A	19-08-1998